

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор ГОУ «Институт
последипломного образования
в сфере здравоохранения
Республики Таджикистан»
д.м.н. Мухиддин Н.Д.



2021г.

ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической значимости диссертации Одилзоды Исмоила Ёкубджона на тему "Кардиоваскулярная патология при псориатическом артрите", представленный к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 - Внутренние болезни

Актуальность темы исследования

Кардиоваскулярные болезни, в частности, ишемическая болезнь сердца (ИБС) и артериальная гипертензия (АГ) являются ведущими причинами нетрудоспособности, инвалидности и смертности населения многих развитых и развивающихся стран мира. В Республике Таджикистан в структуре причин смертности от неинфекционных заболеваний сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) неизменно занимают лидирующее положение, значительно опережая аналогичные показатели в структуре смертности от болезней органов дыхания (в 3,5 раза), злокачественных новообразований (в 6,8 раза), травм, отравлений, инфекционных и паразитарных заболеваний (более чем в 7 раз). Несвоевременное выявление факторов риска (ФР) и их неадекватная коррекция являются одной из важнейших причин высокой смертности от ССЗ. Учитывая увеличение продолжительности жизни во всем мире и в РТ (в период с 1990 года по 2017 год ожидаемая продолжительность жизни при рождении возросла с 64,7 лет до 67,7 лет у мужчин, и с 69 лет до 73,3 лет у женщин), возросло количество лиц с коморбидными состояниями, которые взаимоотяжеляют течение каждой сочетающейся в одном пациенте патологии, особенно это касается иммуновоспалительных заболеваний, запускающих каскад нарушений вызванных гиперпродукцией провоспалительных цитокинов уже на фоне имеющейся эндотелиальной дисфункции, связанной с атеросклеротическим процессом или утолщением интимо-медиального комплекса, в том числе

гиперкоагуляцию. Одним из таких заболеваний является псориатический артрит (ПсА) – это хроническое иммуноопосредованное воспалительное заболевание из группы спондилоартритов, которое часто развивается у пациентов с псориазом (Пс). По данным современных исследователей, клинический сценарий ПсА характеризуется наличием периферического артрита, дактилита, энтезита, а также аксиальных проявлений в виде спондилита и сакроилеита, которые идентифицируются у 25-70% пациентов. В зависимости от клинической формы ПсА суставной синдром может быть представлен в виде: а) асимметричного олигоартрита (с поражением <4 суставов); б) изолированного поражения дистальных межфаланговых суставов; в) ревматоидоподобной формы с симметричным и/или асимметричным поражением мелких суставов кистей; г) мутилирующего артрита (примерно у 5% пациентов), характеризующегося распространенной резорбцией суставных поверхностей (остеолиз) с укорочением пальцев кистей и/или стоп.

Непосредственные причины развития ПсА до сих пор остаются неизвестными, этиология заболевания по-прежнему находится на уровне гипотетических предположений, и первичная профилактика не разработана. Согласно современным представлениям, старт и дальнейшее прогрессирование ПсА являются результатом тесной ассоциативной взаимосвязи между генетическими, иммунологическими факторами и факторами внешней среды, ведущими к глобальным нарушениям в системе гуморального и клеточного иммунитета и дисбаланса цитокиновой сети с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, прежде всего фактора некроза опухоли- α и интерлейкина-6. Это и определяет многообразие клинических, патологических и иммунологических симптомов заболевания.

За последние два десятилетия в наиболее актуальных вопросах проблемы ПсА был достигнут существенный прогресс. Особо важными успехами, достигнутыми в сложных вопросах фармакотерапии ПсА являются: а) внедрение в клиническую практику современных высокоэффективных базисных противовоспалительных препаратов, прежде всего лефлуномида и инъекционных лекарственных форм метотрексата методжекта и генно-инженерных биологических препаратов; б) широкое внедрение основных принципов стратегии “Тreat to Target - T2T” – “Лечение до достижения цели” в терапию заболевания.

Установлено, что в структуре избыточной и преждевременной летальности больных ПсА лидирующую позицию занимают ССО, как коронарогенного генеза - обусловленные ранним и ускоренным развитием атеросклероза (АС), так и с частым присоединением артериальной гипертензии

(АГ) и, что не менее важно, генерализации аутоиммунного воспалительного процесса и сердечно-сосудистой токсичности противоревматической терапии.

Однако патогенез ускоренного развития АС и других сердечно-сосудистых патологий (КВП) при ПсА является сложным, многокомпонентным процессом и во многом остается противоречивым, а также остается объектом дальнейшего исследования. Многие исследователи предполагают, что в основе старта и дальнейшего прогрессирования сердечно-сосудистого континуума при ПсА лежит комплекс взаимосвязанных между собой факторов: традиционные и болезнь-ассоциированные факторы риска (ФР) развития ССО, хроническое аутоиммунное воспаление, сердечно-сосудистая токсичность большинства антиревматических препаратов, прежде всего нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и глюкокортикоидов (ГК).

По современным представлениям решение малоизученных и дискуссионных вопросов, связанных с проблемой коморбидности ПсА и КВП как коронарогенного, так и некоронарогенного генеза, требует: а) изучения и оценки распространенности традиционных ФР развития ССО и их вклада в развитие КВП при ПсА; б) идентификации спектра и распространенности как субклинических, так и клинически манифестных симптомов КВП у пациентов данной категории; в) анализа и оценки роли "болезнь-ассоциированных" ФР в развитии ССО; г) определения отличительной особенности структурно-функционального ремоделирования сонных артерий и левых отделов сердца (ЛОС) при ПсА; д) определения современных междисциплинарных подходов, направленных на снижение риска развития ССО у пациентов с активным ПсА.

С учетом изложенного выше, выбранная автором тема диссертационного исследования, **целью** которой являлась комплексная клиничко-лабораторная и инструментальная оценка состояния сердечно-сосудистой системы (КВС) у больных активным ПсА, представляется несомненно актуальной, своевременной и отвечает современным требованиям науки и практики в области ревматологии.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна

Цель и задачи диссертационной работы сформулированы аргументировано, корректно, а методические подходы к их решению многоплановы и современны. В основу диссертации положены результаты комплексного и многопланового клинического и параклинического обследования двух групп больных: а) основная группа - 64 больных с достоверным диагнозом ПсА; б) группа сравнения - 32 больных с Пс, у которых отсутствовали признаки воспалительного поражения суставов.

В целом объем исследуемого материала достаточный для выдвижения основных положений работы, получения обоснованных выводов и практических рекомендаций. Обращает на себя внимание убедительный подбор пациентов как с ПсА, так и с Пс с тщательным и многоплановым обследованием отобранных больных по единому протоколу.

Полученные автором диссертации данные и вытекающие из них научные результаты, выводы и практические рекомендации не вызывают сомнения, что подтверждено детальным анализом результатов комплексного обследования достаточно большого количества больных ПсА. В рассматриваемой диссертационной работе заслуживают особого внимания и положительной оценки результаты комплексной и сравнительной клинико-лабораторной и инструментальной оценки спектра и распространенности традиционных и "ПсА-ассоциированных" ФР развития ССО и состояния: коагуляционного гемостаза и липидного спектра крови и иммунитета (как клеточного, так и гуморального), направленных на поиск субклинических и клинических симптомов КВП у пациентов с ПсА и Пс.

Использованные в работе многочисленные методы диагностики как клинико-лабораторные, иммунологические, так и инструментальные полностью соответствуют цели и задачам исследования, являются современными и высокоинформативными.

Представленные в диссертационной работе Одилзоды И.Ё. научные положения, выводы и рекомендации хорошо аргументированы, обоснованы фактическими данными, достоверны и логично вытекают из результатов проведенного исследования, согласуются с целью и задачами работы.

Статистическая обработка проводилась в соответствии с современными требованиями к анализу материалов научных исследований. В целом диссертационная работа выполнена на хорошем методическом уровне и полностью соответствует области исследования, в которой она проводилась.

Научная новизна и практическая ценность диссертации и их внедрение в практику

Научная новизна диссертационной работы Одилзоды И.Ё. не вызывает сомнений. В результате проделанной работы автору удалось в условиях реальной клинической практики и на достаточно большом клиническом материале впервые установить и/или дополнить и уточнить ряд положений, которые определяют научную ценность представленной работы: а) в основе развития кардиоваскулярного континуума, который объединяет широкий спектр субклинических и клинически манифестных симптомов, лежит взаимозависимое и взаимообусловленное влияние как традиционных, так и

«ПсА-ассоциированных» (активность, длительность и наличие висцеральных проявлений заболевания, кардиоваскулярная токсичность противовоспалительной терапии) ФР; б) «ПсА-ассоциированные» факторы в значительной степени отрицательно модифицируют традиционные ФР (прежде всего липидный спектр и АГ) и тем самым потенцируют их вклад в атерогенез и создают предпосылки для формирования «коморбидного патогенеза»; в) у пациентов с высокоактивными формами ПсА наблюдаются нарушения со стороны липидного спектра крови атерогенной направленности и гиперкоагуляционное состояние, которые имеют тесные ассоциативные взаимосвязи как с активностью заболевания, так и с характером проводимой терапии, прежде всего с длительным и бесконтрольным приемом ГК; г) у больных активным ПсА, на фоне скудности клинических симптомов КВП, с высокой частотой и в широком диапазоне наблюдаются субклинические симптомы, наличие которых свидетельствует о структурно-функциональном ремоделировании КВС: увеличение толщины комплекса интима-медиа, атеросклеротические бляшки, эпизоды безболевой ишемии миокарда, гипертрофия левого желудочка, диастолическая дисфункция левого желудочка и гемодинамически незначимая и значимая клапанная патология, функциональная митральная регургитация, уплотнение аорты; д) в основе структурно-функционального ремоделирования сонных артерий и ЛОС у больных активным ПсА лежит комплекс тесно взаимосвязанных и взаимообусловленных факторов, прежде всего активность и тяжесть основного заболевания, наличие АГ и кардиоваскулярная токсичность противовоспалительной терапии (прежде всего НПВП и ГК), что предполагает мультифакторный характер структурно-функциональной перестройки КВС при ПсА; е) наличие АГ в значительной степени усугубляет тяжесть патогенетических факторов ремоделирования ЛОС.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Представленные в диссертационной работе обоснованные научные положения свидетельствуют о её большом научном и практическом значении. Научное значение рассматриваемой диссертационной работы заключается в установлении ряда обоснованных факторов, которые, с одной стороны, отражают скудность клинических симптомов КВП у больных активным ПсА, лидирующую роль "ПсА- ассоциированных" ФР развития ССО и их способность отрицательно модифицировать традиционные ФР (прежде всего АГ и липидный спектр крови) и наиболее вероятные причинно-патогенетические аспекты выявленных изменений со стороны свертывающей системы и липидного спектра крови, а с другой, - демонстрируют спектр и

распространенность ЭКГ-х и ЭхоКГ-х симптомов и наиболее отличительные особенности и возможные патогенетические аспекты структурно-функционального ремоделирования сонных артерий и ЛОС у больных активным ПсА.

Полученные автором практические результаты показывают, что ранняя диагностика, идентификация субклинических и клинических симптомов, активный поиск возможных этиопатогенетических аспектов КВП у больных ПсА, а также адекватная оценка уровня КВР и разработка современных подходов к лечению и профилактике ССО у пациентов данной категории диктует необходимость широкого внедрения в клиническую практику современных клиничко-лабораторных и инструментальных методов диагностики, а также постоянного мониторинга состояния КВС.

Объем и структура диссертации и сведения о полноте публикаций по теме диссертационной работы

Диссертационная работа изложена на 138 страницах, построена по общепринятому принципу, включает 4 главы и состоит из введения, обзора литературы, характеристики материала и методов исследования, 2-х глав результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 279 источников (из них 182 на русском языке и 87 на иностранных языках). Работа иллюстрирована 23 таблицами и 8 рисунками

В **заключении** диссертант суммирует и всесторонне анализирует и оценивает результаты собственного исследования, а также сопоставляет их с имеющимися в литературе последних лет данными и аргументировано обосновывает их научно-практическую значимость. Завершают диссертацию 4 вывода и 4 практических рекомендации. Они логично вытекают из изложенного в диссертации материала, четко сформулированы и вполне обоснованны.

В целом диссертация написана хорошим литературным языком и показывает глубокую эрудицию автора в вопросах ревматологии и кардиологии.

Диссертационная работа прошла широкую апробацию. Основные результаты диссертации доложены и обсуждены на 65 - 67 годичных научно-практических конференциях ГОУ Таджикского государственного медицинского университета (ТГМУ) им. Абуали ибни Сино (Душанбе, 2018-2020 гг.), на XIV научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» (Душанбе, 2019 г.), V Евразийском конгрессе ревматологов (Москва, 2020 г.), Конгрессе кардиологов и терапевтов Азии и СНГ (Душанбе, 2019 г.).

Первичная экспертиза (апробация) диссертации проведена на заседании Межкафедральной проблемной комиссии по терапевтическим дисциплинам ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино», протокол №4 от 10. 08. 2020 г. (ректор - д.м.н., профессор Гулзода М.К.).

По материалам диссертации опубликовано 9 печатных работ, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) при Президенте Республики Таджикистан (РТ) и ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для опубликования основных результатов диссертационных работ.

Содержание автореферата и печатных работ полностью отражает все основные положения диссертации.

Существенных и принципиальных замечаний к работе нет.

Заключение

Диссертационная работа Одилзоды И.Ё. **"Кардиоваскулярная патология при псориатическом артрите"**, выполненная на кафедре пропедевтики внутренних болезней ТГМУ им. Абуали ибни Сино под руководством доктора медицинских наук Ё.У.Саидова, является завершённым научно-квалификационным трудом, в котором получены новые данные, позволяющие детально охарактеризовать состояние коагуляционного гемостаза, липидного спектра крови, иммунитета (как клеточного, так и гуморального), а также сравнительную роль и вклад традиционных и "ПсА-ассоциированных" ФР развития ССО и возможные патогенетические аспекты вовлечения в орбиту патологических изменений КВС при ПсА и, что особенно важно, представить доминирующую роль хронического аутоиммунного воспаления как основного инициатора структурно-функционального ремоделирования КВС у пациентов данной категории.

По объёму выполненного исследования, его актуальности, методическим подходам, новизне и практической ценности и значимости для практического здравоохранения диссертационная работа Одилзоды Исмоила Ёкубджона полностью соответствует требованиям раздела 10, пункта 163 "Типового положения о диссертационных советах", утвержденного Постановлением Правительства Республики Таджикистан от 26 ноября 2016 года №505, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни, а сам автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация и отзыв обсуждены и одобрены на заседании кафедры кардиологии с курсом клинической фармакологии ГОУ «Институт

